

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 A61K 39/395, 45/00	A1	(11) 国際公開番号 WO99/13909 (43) 国際公開日 1999年3月25日(25.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04114 (22) 国際出願日 1998年9月11日(11.09.98) (30) 優先権データ 特願平9/267843 1997年9月12日(12.09.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東亜合成株式会社(TOAGOSEI CO., LTD.)(JP/JP) 〒105-8419 東京都港区西新橋一丁目14番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 矢藤 繁(YATOH, Shigeru)(JP/JP) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻1-4-3-602-403 Ibaraki, (JP) 川上 康(KAWAKAMI, Yasushi)(JP/JP) 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷3-81-7 Tokyo, (JP) 奥田諭吉(OKUDA, Yukichi)(JP/JP) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻2-10-1-816-105 Ibaraki, (JP) 小沢忠彦(KOZAWA, Tadahiko)(JP/JP) 〒310-0063 茨城県水戸市五軒町2-4-2 Ibaraki, (JP)	瀬川俊章(SEGAWA, Toshiaki)(JP/JP) 〒300-2611 茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 井出正威(IDE, Masatake) 〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1 朝日三番町プラザ403号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: CORNEAL NEOVASCULARIZATION INHIBITORS (54) 発明の名称 角膜血管新生阻害剤 (57) Abstract Practically useful corneal neovascularization inhibitors which are capable of not only inhibiting neovascularization in corneitis or corneal grafting but also preventing corneal clouding or edematization accompanying the same. These inhibitors contain as the active ingredient VEGF/VPF antagonists. The VEGF/VPF antagonists are preferably exemplified by an antibody against VEGF/VPF. These inhibitors are also usable as corneal clouding/edematization inhibitors and promote the take of grafts.		

(57)要約

本発明は、角膜炎や角膜移植時の血管新生を抑制することのみならず、それに伴う角膜の混濁や浮腫を発生させない実用的な角膜血管新生阻害剤を提供する。本発明によれば、VEGF/VPFアンタゴニストを有効成分とする角膜血管新生阻害剤が提供される。VEGF/VPFアンタゴニストはVEGF/VPFに対する抗体であることが好ましい。この角膜血管新生阻害剤は、移植された角膜の混濁及び/又は浮腫の抑制剤としても使用でき、移植片の生着を促進する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NZ ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	OE ニュー・ジージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

- 1 -

明 細 書

角膜血管新生阻害剤

技術分野

- 5 本発明は、血管透過性因子(VPF)[血管内皮細胞増殖因子(VEGF)とも呼称されており、本明細書では「VEGF/VPF」と総称する] アンタゴニストを有効成分とする角膜血管新生阻害剤、特に、角膜炎や角膜移植時の血管新生を抑制するとともに角膜の混濁及び／又は浮腫を抑制する薬剤に関する。

10 背景技術

眼は身体の中で異物をもっとも認識し難い組織と云われているので、ヒト角膜移植は腎移植のように集中的に免疫抑制剤を投与しなくても、成功率は高く、約7割とされている。一方、拒絶される残りの3割の中の80%は、適切な抗炎症剤や免疫抑制剤を用いて拒絶反応を抑制することにより生着させることが

- 15 出来ると考えられている。

- 20 実際、角膜移植時の拒絶反応防止に、ステロイド系と非ステロイド系の抗炎症剤が使用されている。しかし、ステロイド系と非ステロイド系の抗炎症剤は、いずれも大きな問題を抱えている。すなわち、ステロイド系の点眼薬は強力な消炎作用を持っている半面、重篤な副作用がある。この副作用としては、感染症の増悪、感染症の誘発、創傷治癒の遅延、白内障、緑内障、副腎系機能抑制などがあり、投薬を止めるとリバウンド現象により炎症の増悪が起こることもある。非ステロイド系抗炎症剤は、ステロイド系ほど重篤な副作用がないが、効力が弱い欠点がある。

免疫抑制剤については、角膜移植時の拒絶反応防止に使用できるものは限定されており、他の臓器移植に使用できる薬剤でも角膜移植では効力が弱いのが現状である。シクロスポリンAやFK506のようなTリンパ球機能を特異的に抑制する免疫抑制剤の利用も有効と思われるが、水に難溶性であるため眼科
5 用としては製剤化が困難で有効な薬物動態の維持や臨床での有効性確認など開発には多くの問題がある。

一方、角膜移植術実施における同種移植片拒絶には、角膜の血管新生が関与していることが知られている (Jpn. J. Ophthalmol., 38(3), 311-316(1994))。このことから、角膜移植後に血管新生の阻害を行えば、移植片の拒絶を抑制する
10 ことが出来ると考えられる。このような血管新生阻害物質としては、これまでに、例えば、プロタミン (Taylor, S. et al., Nature, 297, 307, 1982)、ヘパリンとコーチゾンの併用剤 (Folkman, J. et al., Science, 221, 71, 1983)、プレドニゾロン・アセテート (Robin, J. B., Arch. Ophthalmol., 103, 284, 1985)、硫酸化多糖 (特開昭 63-119500 号公報)、ハービマイシンA (特開平 63-295509
15 号公報)、フマギリン (特開平 1-279828 号公報)、インターフェロン β (国際公開第 WO96/29092 号公報) 等が知られている。

VEGF/VPF については、角膜および他の組織の移植における過度の血管新生を抗 VEGF/VPF 抗体によって阻止することの可能性が示唆されている (特表平
8-502514 号公報) が、その実用性については未だ不明である。特に、
20 眼科領域では常に視機能の保持を念頭において薬剤を使用しなければならず、角膜移植時の血管新生を抑制することのみならず、移植した角膜の混濁や浮腫を生じさせないことを確認することなくしては、その有用性あるいは実用性を認定できない。

- 3 -

このようなことから、本発明者等は、角膜炎や角膜移植時の血管新生を抑制することのみならず、これに伴う角膜の混濁や浮腫を発生させない実用的な角膜血管新生阻害剤を提供することを目的として鋭意研究を行った結果、本発明を完成させたのである。

5

発明の開示

すなわち、本発明は、VEGF/VPFアンタゴニストを有効成分とする角膜血管新生阻害剤に関するものである。本発明者等は、VEGF/VPFの活性を中和できる抗VEGF/VPF抗体を用いてラットの角膜移植実験（Invest. 10 Ophthalmol. Visual Sci., 26, 23 (1985)）を行い、抗VEGF/VPF抗体によって血管新生の抑制のみならず、血管サイズ、浮腫、清澄度などが有意にコントロール群に比べ改善されることを見出した結果、本発明を完成したのである。

本発明において、VEGF/VPFアンタゴニストとは、血管内皮細胞に対する特異的細胞増殖促進活性または血管透過性促進活性を有するVEGF/V 15 P Fの機能を阻害する機能を有するものをさし、その機能を有するものであれば如何なる形態のものでもよく、最も一般的には、VEGF/VPFに作用する抗体、またはその一部分が挙げられるが、それらに限定されことなく、例えば、VEGF/VPFの作用を阻害する不活性なVEGF/VPF、またはその一部分、VEGF/VPFの受容体の機能を損なう、例えば、血管内皮細胞増殖因子/血管透過性因子受容体（例えばFLTやKDRなど）に対する抗 20 体、またはその一部分、さらには、VEGF/VPFの産生そのものを抑制する薬剤等を挙げることができる。

VEGF/VPFには、アミノ酸残基数121、165、189又は206

- 4 -

の4種類のサブタイプが存在するが(渋谷正史、臨床免疫、28(6)758
-764(1996)参照)、前記抗体は、何れのサブタイプに対する抗体で
あってもよい。また、該抗体としては、マウス抗体等もあげられるが、ヒトへ
の投与において副作用を軽減するための処理を行ったものを使用するのが望ま
5 しい。例えば、マウスモノクローナル抗体をポリエチレングリコールのような
物質で化学修飾を行い、抗原性を軽減させたものや、マウス・ヒトキメラ抗体
またはヒト化抗体等を用いることができる。さらに、これらを酵素的に切断して
低分子化した抗体も使用することができる。該キメラ抗体またはヒト化抗体と
しては、IgGタイプまたはIgAタイプ等があげられ、該IgGのイソタイ
10 プとしては、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4があげられる。

該キメラ抗体またはヒト化抗体は、例えば、VEGF/VPFによるヒト臍帯血管
内皮細胞(HUVEC)の増殖を抗VEGF/VPFウサギポリクローナル抗体と同
様の中和活性で中和する抗VEGF/VPFマウスモノクローナル抗体MV833
(特開平9-124697参照)を用い、マウスモノクローナル抗体からキメ
15 ラ抗体やヒト化抗体への公知の変換技術(キメラ抗体作製の報告例:Cancer
Res.,47,999(1987)、実験医学 臨時増刊、6(10),965-971(1988)、ヒト化抗体作
製例:特開昭62-296890、特開平04-502408等参照)に従っ
て作製することが出来る。

なお、抗VEGF/VPFモノクローナル抗体は各社より市販されており、それら
20 のいずれも本発明において使用可能であり、市販品の例を挙げれば、R&D
Systems, INC.やAustral Biologicals社(USA)等から販売されているマウスモ
ノクローナル抗体等である。

本発明の角膜血管新生阻害剤は、好ましくは非経口的に、たとえば、点眼、

硝子体注入、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射等により全身あるいは局部的に投与することができる。さらに、少なくとも一種の医薬用担体または希釈剤とともに医薬組成物のキットの形態をとることができる。本発明の角膜血管新生阻害剤のヒトに対する投与量は患者の病態、年齢あるいは投与
5 方法により異なるが、適宜適当な量を選択することが必要である。例えば、全身投与の場合は、 $10\mu\text{g}\sim 10\text{mg/kg}$ の範囲で投与することができ、点眼のような局所投与では $1\mu\text{g}\sim 1\text{mg}$ /患者として投与する。しかしながら、本発明の角膜血管新生阻害剤はこれらの投与量に制限されるものではない。

本発明の角膜血管新生阻害剤は常法にしたがって製剤化することができる。
10 たとえば、注射用製剤は、精製されたVEGF/VPFアンタゴニストを溶剤、たとえば、生理食塩水、緩衝液などに溶解し、それに、吸着防止剤、たとえば、Tween 80、ゼラチン、ヒト血清アルブミン(HSA)などを加えたものであり、または、使用前に溶解再構成するために凍結乾燥したものであってもよい。凍結乾燥のための賦形剤としては例えばマンニトール、ブドウ糖などの
15 糖アルコールや糖類を使用することができる。同様に、点眼液、点眼軟膏、乳化剤等の形態としたり、滞留を延長させるためにリボソームやマイクロスフェアにして使用することも出来る。

本発明によれば、VEGF/VPFアンタゴニストの作用によって血管新生を誘発するVEGF/VPFの作用を抑えることにより、角膜移植に伴う血管
20 新生を抑制するとともに移植角膜の混濁や浮腫の発生を抑制し、移植角膜の拒絶反応を起こすことなく生着を促進する作用を示し、透明度を維持し、移植角膜の治癒に寄与するものと考えられる。また、以下の実施例の動物実験モデルは角膜炎モデルと考えられることから、VEGF/VPFアンタゴニストを角

膜炎による血管新生の治療に使用することもできると考えられる。かかる角膜炎を起こす疾患としては、Stevens-Johnson 症候群、Stevens-Johnson 症候群類縁の疾患、眼類天疱瘡、眼類天疱瘡類縁の疾患、角膜腐食（アルカリ、酸、界面活性剤、各種溶媒や揮発性ガス、その他細胞毒性を示す種々の薬剤などによる）、コンタクトレンズ長期装着などや、ウイルス感染や細菌、真菌感染による角膜炎、異物による角膜炎、アレルギーによる角膜炎などが挙げられる。

図面の簡単な説明

図 1 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼した際の移植片の清澄度を示すグラフである。図 2 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼した際の新生血管の範囲を示すグラフである。図 3 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼した際の新生血管サイズを示すグラフである。図 4 は、角膜移植モデルマウスに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼した際の移植片の浮腫の発生を示すグラフである。図 5 は、角膜移植モデルマウスに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼して 14 日目の眼科医による新生血管の範囲の判定を示すグラフである。図 6 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼して 14 日目の眼科医による新生血管サイズの判定を示すグラフである。図 7 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼して 14 日目の眼科医による浮腫の発生の判定を示すグラフである。図 8 は、角膜移植モデルラットに対しウサギ免疫グロブリン画分を点眼して 19 日目の移植角膜の状態を示す顕微鏡写真である。図 9 は、角膜移植モデルラットに対し抗 VEGF/VPF 抗体を点眼して 19 日目の移植角膜の状態を示す顕微鏡写真である。

- 7 -

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

5 参考例 1 (GST-VEGF/VPF の作製および抗 VEGF/VPF ウサギポリクローナル抗体の作製)

ヒト由来の培養細胞から単離した VEGF/VPF の cDNA をグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) と融合させ、大腸菌に組込み、融合蛋白質 (GST-VEGF/VPF) として発現させ、得られた蛋白を抗原として常法に従いウサギを免疫した。抗体価の上昇した血清から DEAE のクロマトグラフィーで IgG 画分を分画した。

得られた抗体が活性型 VEGF/VPF と反応することを確認するために

15 VEGF₁₂₁ 遺伝子を組み込み、VEGF が高発現するようになったヒト子宮頸癌細胞 HeLa/v5(微生物工業技術研究所に寄託：寄託番号「微工研菌寄第 13185 号」) を培養した培地から硫酸塩析により蛋白を取り出し、それを 12%SDS-PAGE で展開し、ゲルからナイロン膜に蛋白を移し、上記の免疫して得られた抗体を反応させ Western blot を行った。VEGF/VPF の分子量に相当する位置

20 に特異的な交差反応が認められ、作製した抗体は活性型の VEGF/VPF 分子を認識することが確認された。

実施例 1 (角膜移植ラットに対する抗 VEGF/VPF 抗体投与効果の評価)

(1) 角膜移植モデルラットの作製

Lewis ラット (雄、8 週齢、日本チャールズリバー) をネンブタール麻酔下、左目の角膜を直径 3 mm のトレパンで取り除き、ここに Fisher ラット (雄、8 週齢、日本チャールズリバー) から直径 3 mm のトレパンで取り出した角膜を 10-0 ナイロン糸で 4 ケ所縫合して移植した。

(2) 抗 VEGF/VPF 抗体による拒絶反応防止

この角膜移植したラットを 10 匹ずつ A~C の 3 群に分けた。C 群は、参考例 1 で VEGF 121-GST (glutathione-S-transferase) 融合蛋白を抗原として作製した抗 VEGF/VPF ウサギポリクローナル抗体を 1 日 5 回 (5、9、13、17、22 時) 10 μ l づつ 10 日間点眼した。なお、この抗体は、参考例 1 で得られた免疫グロブリン (IgG) 分画の蛋白濃度 14 mg/ml としたものを生理食塩水で 10 倍に希釈して使用した。B 群は、ウサギ免疫グロブリン画分 (DAKO Japan、20 mg/ml) を生理食塩水で 10 倍に希釈し、抗 VEGF/VPF 抗体と同様に 10 μ l/回、1 日 5 回、10 日間点眼した。A 群は、生理食塩水を用いて抗 VEGF/VPF 抗体と同様に行った。

(3) 拒絶反応防止効果の評価

評価は、移植した角膜の清澄度、血管新生の範囲とその血管サイズ、浮腫の度合を移植手術当日から、1、2、4、6、8、11、12、14、19 日に実体顕微鏡により写真撮影して調べた。さらに、手術 14 日目に投与群を知らせずに眼科医に血管新生の範囲、血管サイズ、浮腫の度合をランダムに実体顕微鏡下で評価するよう依頼した。各評価の評価基準は以下のとおりである：

・移植片の清澄度

- 0 : 完全に透明
- 1 : かすかに霧がかかっているが、虹彩と瞳孔は容易に看取できる
- 2 : 不透明であるが虹彩と瞳孔は看取できる
- 5 3 : 不透明であり虹彩と瞳孔が容易に看取できない
- 4 : 完全に不透明であり瞳孔が全く見えない

・眼科医による新生血管の範囲

顕微鏡下で角膜上の新生血管の範囲を、割合で評価した。

- 10 0 : 移植片の縁に血管なし
- 1 : 移植片の縁に血管あり
- 2 : 移植片の縁から中心までの距離の 25 % に血管あり
- 3 : 移植片の縁から中心までの距離の 50 % に血管あり
- 4 : 移植片の縁から中心まで血管あり

15

・新生血管サイズ

- 0 : 血管なし
- 1 : 顕微鏡下で看取できる血管あり
- 2 : 顕微鏡下で容易に看取できる血管あり
- 20 3 : 顕微鏡なしで容易に看取できる血管あり

・移植片の浮腫の度合

0 : 浮腫なし

1 : 浮腫はあるが軽い

2 : その縁で隆起している重篤な浮腫

5

図1から、C群（抗 VEGF/VPF 抗体投与群）の清澄度は、4～14日目まで、B群（ウサギ Ig G 投与群）よりも有意に良好に保たれることが示され、4～12日目まで、A群（生理食塩水投与群）よりも有意に良好に保たれることが示された。図2から、C群の血管新生が起こっている範囲は、6～19日目で、

10 B群およびA群よりも有意に狭く保たれることが示された。

図3から、C群の新生血管の太さは、6～19日目で、B群およびA群よりも有意に細く保たれることが示された。

図4から、C群の浮腫は、6～19日目で、B群およびA群よりも有意に抑制されることが示された。

15 また、図5から、眼科医による新生血管範囲の判定の結果、C群の血管新生が起こっている範囲は、14日目で、B群およびA群よりも有意に狭いことが示された。図6から、眼科医による新生血管サイズの判定の結果、C群の新生血管の太さは、14日目で、B群およびA群よりも有意に細いことが示された。

図7から、眼科医による浮腫の判定の結果、C群の浮腫は、14日目で、B群
20 およびA群よりも有意に抑制されていることが示された。

さらに、移植後19日目にラットを屠殺、その角膜移植した眼球を取り出した。この取り出した眼球を固定した後、切片を作製しバス染色を行った。この結果を図8及び図9の写真に示す。図8の写真はウサギ免疫グロブリン画分を

- 11 -

点眼したもの、図9の写真は抗VEGFウサギポリクローナル抗体を点眼したもので、図9の方が明かに移植角膜の腫脹が抑えられていることが分かる。

- 以上から、抗VEGF/VPF抗体は、VEGF/VPFの作用を中和する機能によって、投与している間は、移植角膜片に生じる血管新生を有意に抑制するとともに、該移植片の清澄度を良好に保ち、かつ、浮腫の発生を防止して、角膜移植拒絶反応を抑制することが示された。

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、VEGF/VPFアンタゴニストを投与することにより移植角膜片の血管新生を抑制するとともに、該移植片の清澄度を良好に保ち、かつ、浮腫の発生を防止して、角膜移植拒絶反応を防止することができ、また角膜炎の治療剤として、さらには、移植片の混濁防止剤又は浮腫防止剤としての利用も可能である。本発明の薬剤はさらに血管新生抑制効果を向上させるために、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗サイトカイン剤等と併用することもできる。

請求の範囲

1. VEGF/VPFアンタゴニストを有効成分とする角膜血管新生阻害剤。
2. 角膜移植拒絶反応防止剤として用いられることを特徴とする請求の範囲第
- 5 1項に記載の角膜血管新生阻害剤。
3. 角膜炎治療剤として用いられることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の角膜血管新生阻害剤。
4. VEGF/VPFアンタゴニストがVEGF/VPFに対する抗体であることを特徴とする請求の範囲第1項の角膜血管新生阻害剤。

図1 清澄度の経過

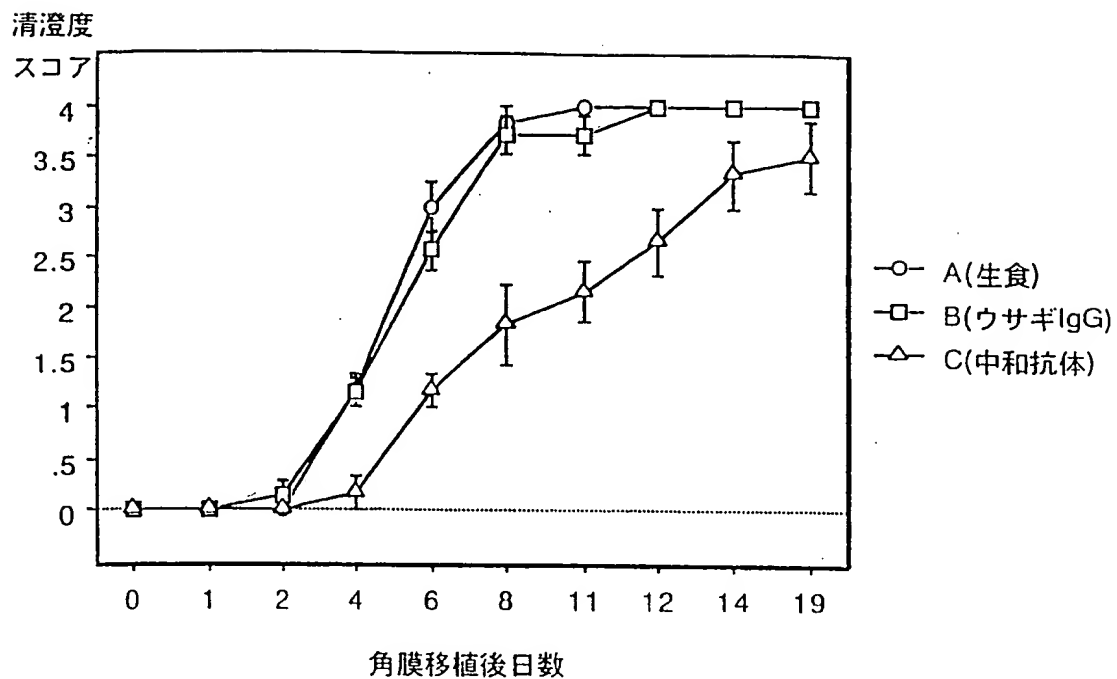


図2 血管新生の範囲の経過

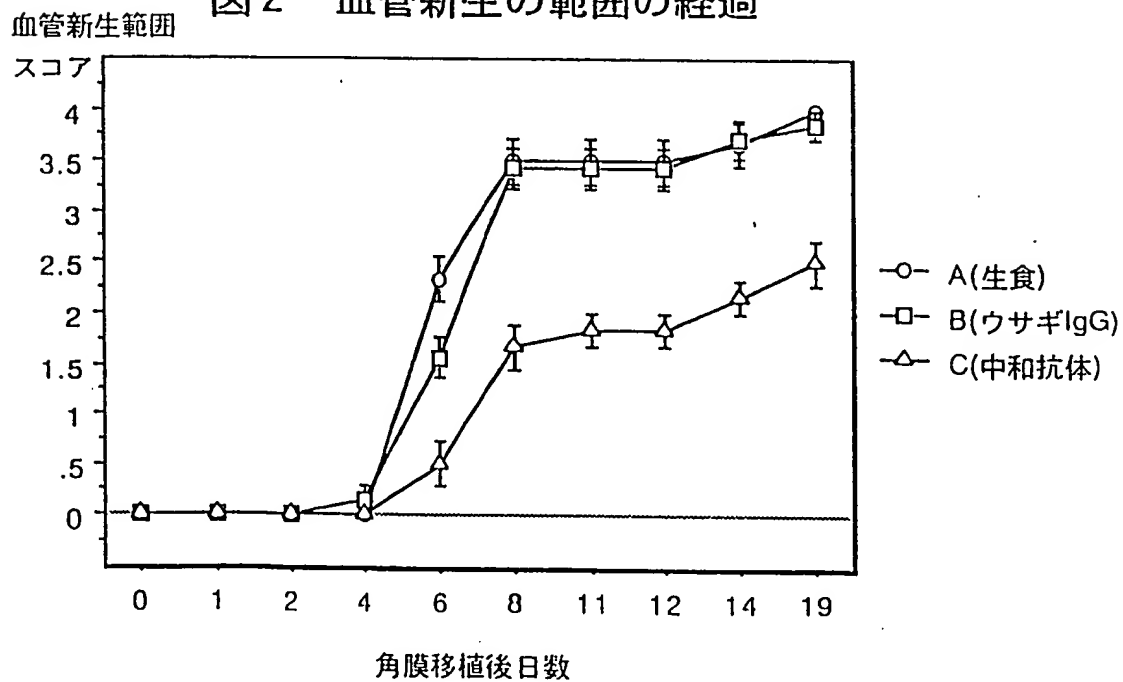


図3 新生血管サイズの経過

新生血管サイズ

スコア

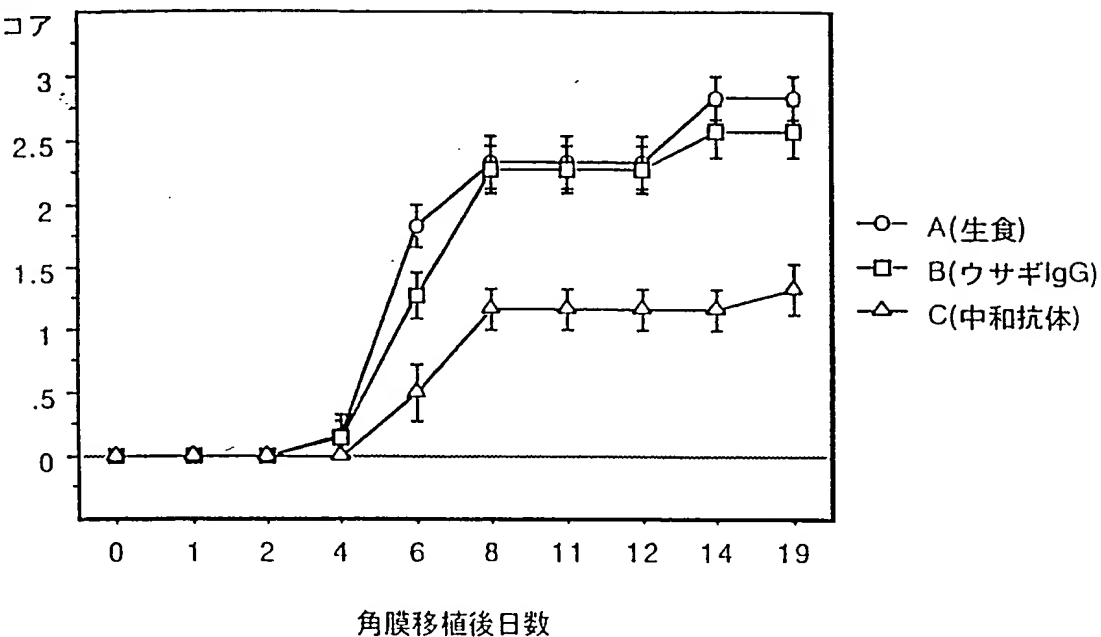


図4 浮腫の経過

浮腫

スコア

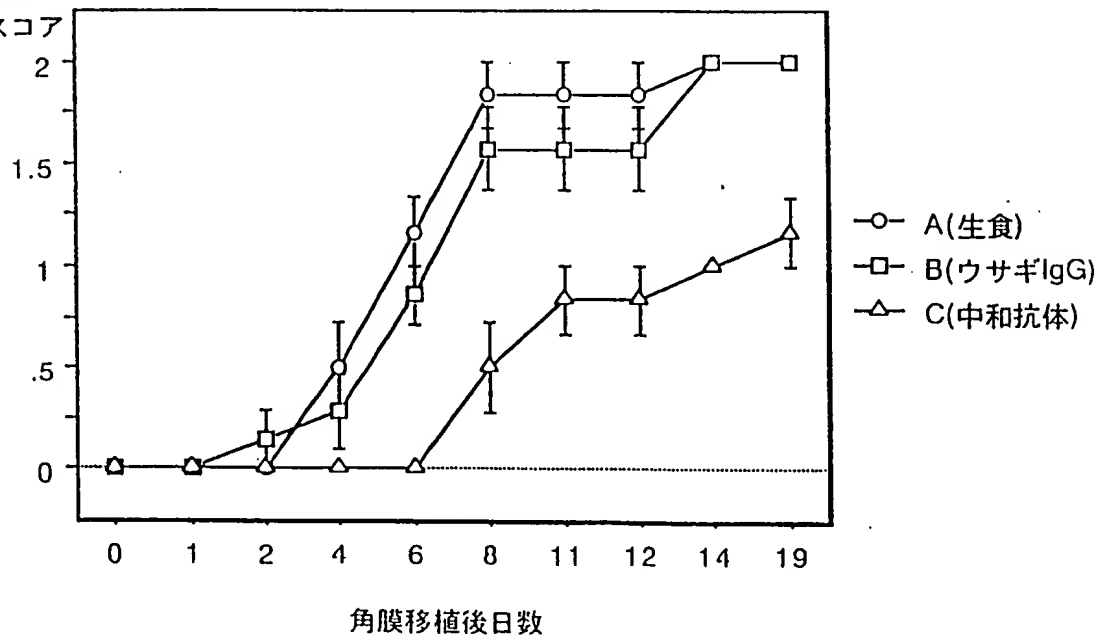


図5 眼科医による血管新生範囲の評価

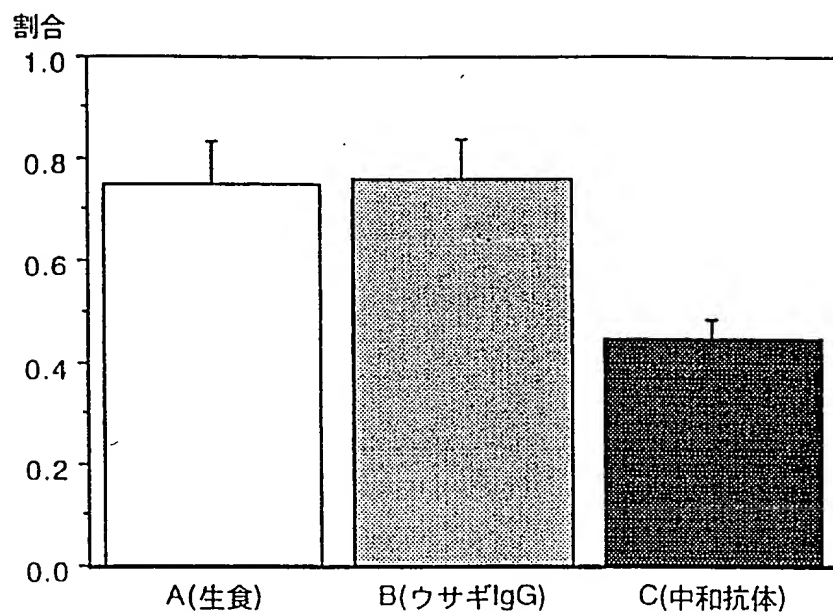


図6 眼科医による新生血管サイズの評価

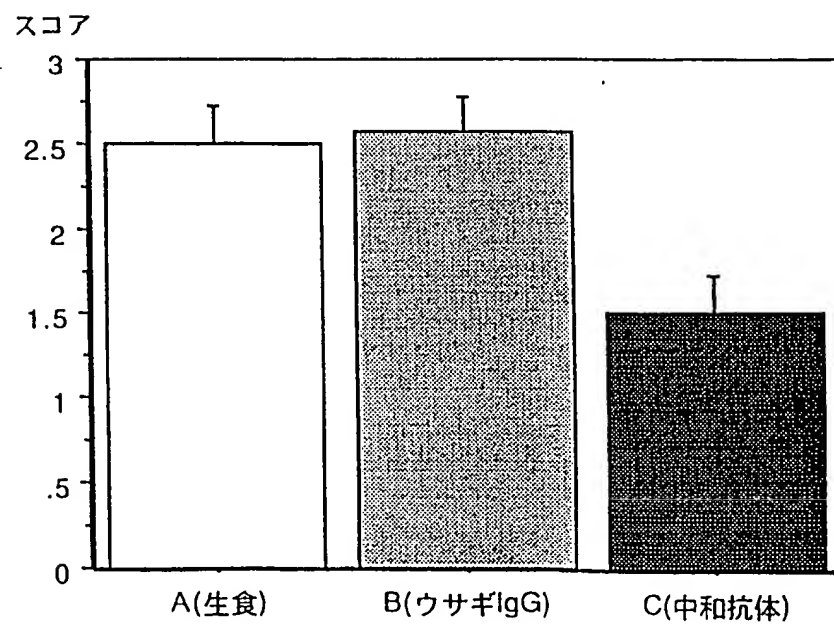


図7 眼科医による浮腫の評価

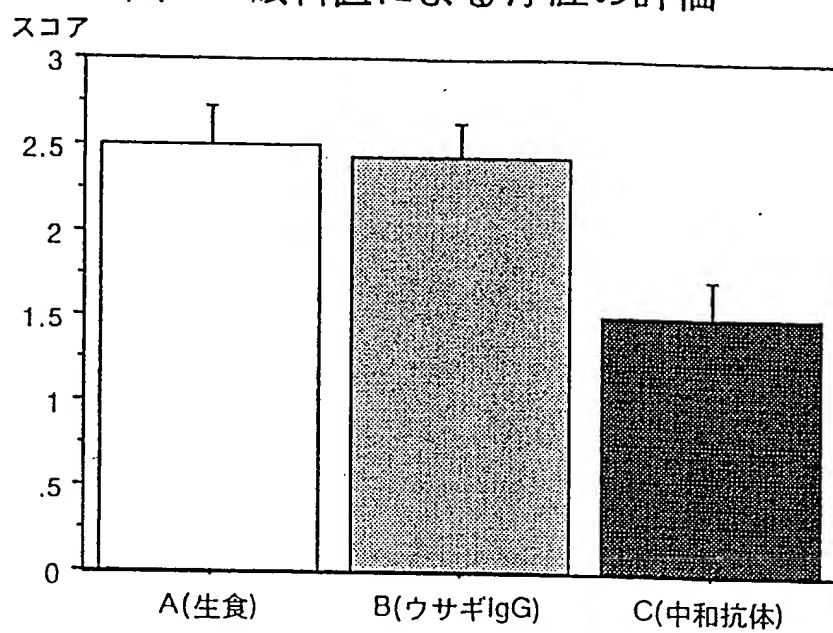


図 8

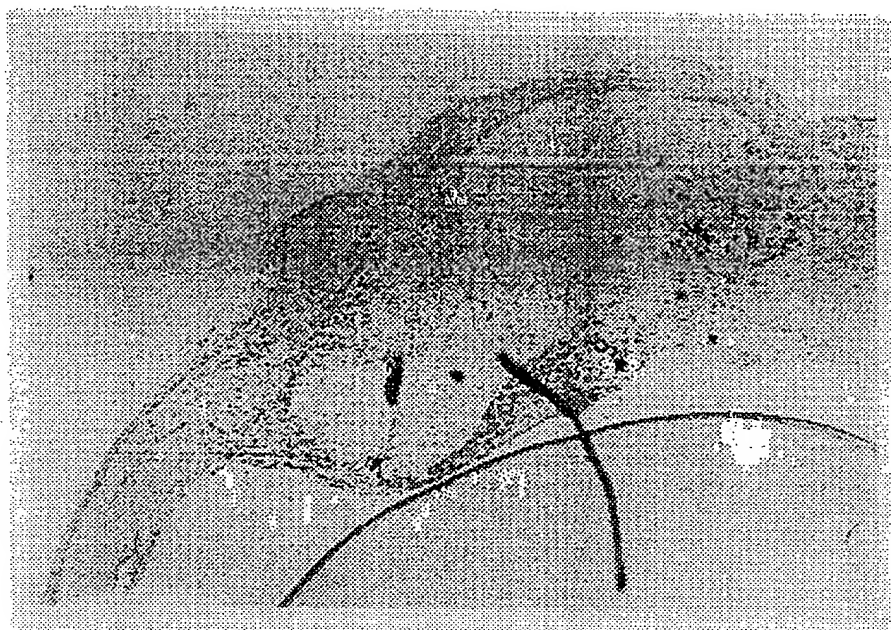
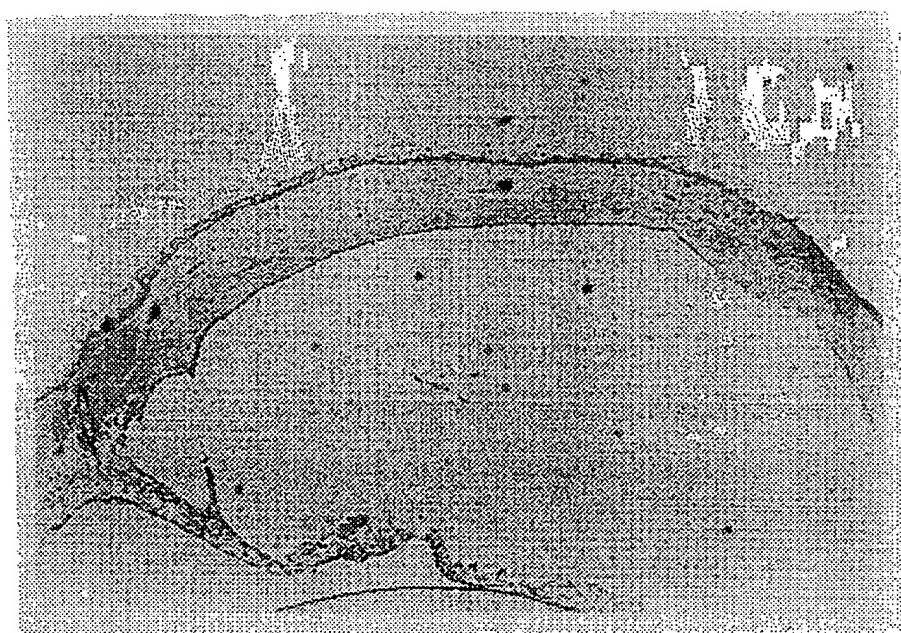


図 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ A61K39/395, A61K45/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K39/395, A61K45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 94/10202, A1 (GENENTECH, INC.), 11 May, 1994 (11. 05. 94), (Refer to SUMMARY OF THE INVENTION, EXAMLES 2, 6) & JP, 8-502514, A & EP, 666868, A1	1-4
X Y	YOSHIDA, S. et al., "Involvement of Interleukin-8, Vascular Endothelial Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor in Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Angiogenesis" Mol. Cell. Biol., July 1997, Vol. 17, No. 7, p.4015-4023	1, 4 2, 3
Y	YAMAGAMI, S. et al., "MULTIVARIATE ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ALLOGRAFT REJECTION IN PENETRATING KERATOPLASTY" Jpn. J. Ophthalmol., 1994, Vol. 38, p.311-316	1, 2, 4
Y	"The Merck Manual", 16th edition, Japanese edition, 1st edition, 3rd Printing, Medical Book Service, 1 May, 1995, edited by Masanori Fukushima et al., Chap. 223, "cornea" (Refer to "The Merck Manual", 16th edition, Chap. 223, English edition	1, 3, 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
7 December, 1998 (07. 12. 98)

Date of mailing of the international search report
15 December, 1998 (15. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K39/395, A61K45/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K39/395, A61K45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/10202, A1 (GENENTECH, INC.), 11. 5月. 1994 (11. 05. 94), (SUMMARY OF THE INVENTION, EXAMPLE 2 並びに 6 参照) & JP, 8-502514, A & EP, 666868, A1	1-4
X Y	YOSHIDA, S. et al., "Involvement of Interleukin-8, Vascular Endothelial Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor in Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Angiogenesis" Mol. Cell. Biol., July 1997, Vol. 17, No. 7, p. 4015 - 4023	1, 4 2, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	YAMAGAMI, S. et al., "MULTIVARIATE ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ALLOGRAFT REJECTION IN PENETRATING KERATOPLASTY" Jpn. J. Ophthalmol., 1994, Vol. 38, p. 311-316	1, 2, 4
Y	福島雅典ら編, 「メルク・マニュアル」第16版, 日本語版第1版第3刷, メディカル ブック サービス, 1995年5月1日, 223章「角膜」(英語版 "The Merck Manual" 16th Ed. Chap. 223 も参照)	1, 3, 4